



ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 107584
 (22) Заявено на 24.02.2003
 (24) Начало на действие
 на патента от:

Приоритетни данни

(31) 2000 01231 (32) 18.08.2000 (33) DK

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 1 на 30.01.2004

(45) Отпечатано на

(46) Публикувано в бюлетин №
на

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):
 H. LUNDBECK A/S
 VALBY-COPENHAGEN (DK)

(72) Изобретател(и):
 Hans Petersen
 Vanlose
 Haleh Ahmadian
 Solrod Strand
 Robert Dancer
 Frederiksberg (DK)

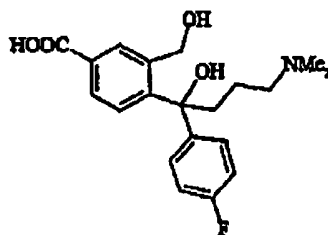
(74) Представител по индустриална
 собственост:
 Георги Цветанов Перев, 1124 София,
 ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на РСТ заявка:
 РСТ/DK01/00542, 14.08.2001

(87) № и дата на РСТ публикация:
 WO02/16342, 28.02.2002

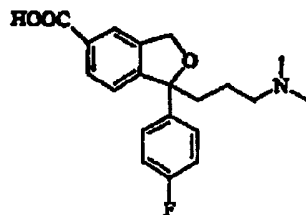
(54) МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА ЦИТАЛОПРАМ

(57) Изобретението се отнася до метод за получаване на циталопрам, включващ взаимодействие на 5-карбоксифталид последователно с Гринярдов реагент на 4-хало-флуорофенил и Гринярдов реагент на 3-хало-N,N-диметил-пропиламин, след което се извършва циклизация на полученото съединение от формула



XI

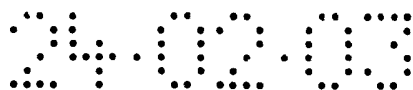
до съединението от формула



IV

последвано от конверсия на полученото съединение до циталопрам. Изобретението се отнася и до методи за производство и конверсия на съединението с формула IV.

11 претенции



2443/03-ГП

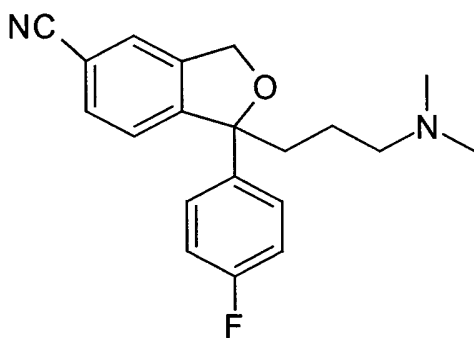
МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА ЦИТАЛОПРАМ

ОБЛАСТ НА ТЕХНИКАТА

Изобретението се отнася до метод за получаване на добре известния антидепресант циталопрам – 1-[3-(диметиламино)пропил]-1-(4-флуорофенил)-1,3-дихидро-5-изобензофуранкарбонитрил, методи за получаване на полупродукти, използвани за получаването на циталопрам и методи за конверсия на посочените полупродукти в циталопрам.

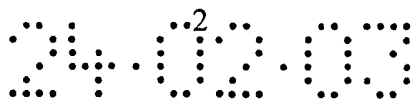
ПРЕДШЕСТВАЩО СЪСТОЯНИЕ НА ТЕХНИКАТА

Циталопрамът е добре известен антидепресант, който се намира на пазара и има следната структура:



Formula I

Той е селективен, централно действащ инхибитор на повторното усвояване на серотонин (5-хидрокситриптамин; 5-НТ), който в съответствие с това притежава антидепресантна активност. Антидепресантната активност на съединението е описана в различни публикации, напр. J. Hyttel, *Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat.*, **1982**, 6, 277-295 и A. Graven *Acta Psychiatr. Scand.* **1987**, 75, 478-486. По-нататък в EP-A 474580 е описано, че

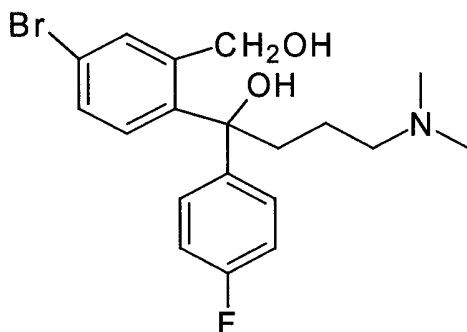


съединението оказва въздействие при лечение на деменция и мозъчно съдови разстройства.

Най-напред циталопрамът е описан в DE2,657,013, съответстващ на US 4,136,193. Тази патентна публикация описва получаването на циталопрам по един метод и очертава друг метод, който може да се използва за получаване на циталопрам.

Съгласно описания метод, съответният 1-(4-флуорофенил)-1,3-дихидро-5-изобензофуранкарбонитрил взаимодейства с 3-(N,N-диметиламино)пропил-хлорид в присъствие на метилсулфонилметид като свързващ агент. Изходното съединение се получава от съответното 5-бромно производно чрез взаимодействие с купро цианид.

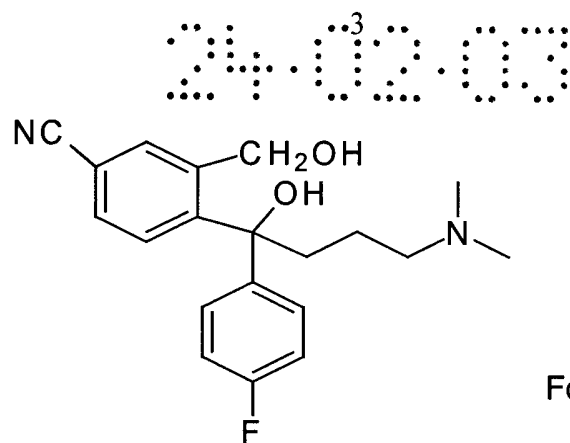
В съответствие с метода, за който са очертани само основните условия, циталопрамът може да се получи чрез циклизация на съединението



Formula II

в присъствие на дехидратиращо средство и следваща обмяна на 5-бромо групата с купро цианид. Изходното съединение от формула II се получава от 5-бромфталид чрез две последователни Гринярови реакции, напр. с 4-флуорофенил магнезиев хлорид и N,N-диметиламинопропил магнезиев хлорид съответно.

Нов и изненадващ метод и полупродукт за получаване на циталопрам са описани в US Patent 4, 650, 884. Според него полупродуктът от формула III



се подлага на циклизация чрез дехидратиране с концентрирана сярна киселина, при което се получава циталопрам. Полупродуктът от формула III се получава от 5-цианофталид чрез две последователни Гринярдови реакции, напр. с 4-флуорофенил магнезиев халогенид и N,N- диметиламинопропил магнезиев халогенид.

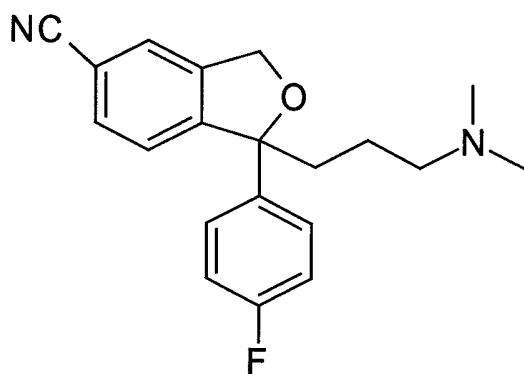
Други методи са описани в международни патентни заявки WO 98019511, WO 98019512 и WO 998019513. WO 98019512 и WO 998019513 се отнасят до методи, при които 5-амино-, 5-алкоксикарбонил- или 5-(вторичен аминокарбонил)фталид се подлагат на две последователни Гринярдови реакции, циклизация и превръщане на полученото 1,3-дихидроизобензофуран производно до съответното 5-циано съединение, т.е. циталопрам. Международната патентна заявка WO 98019511 описва метод за производство на циталопрам, при който съединение 4-заместен-2-хидроксиметилфенил-(4-флуорофенил)метанол се подлага на циклизация и полученият 5-заместен 1-(4-флуорофенил)-1,3 -дихидроизобензофуран се превръща в съответното 5-циано производно, което се алкилира с (3-диметиламино)пропилхалогенид, за да се получи циталопрам.

Методите за получаване на индивидуални енантиомери на циталопрама са описани в US Patent 4,943,590, от който става ясно, че циклизацията на полупродуктите от формула III може да протече през нестабилни естери с основа.

В последно време, изненадващо беше намерено, че циталопрамът може да се произвежда по нова удобна и безопасна технология като се използват обикновени изходни вещества.

ТЕХНИЧЕСКА СЪЩНОСТ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

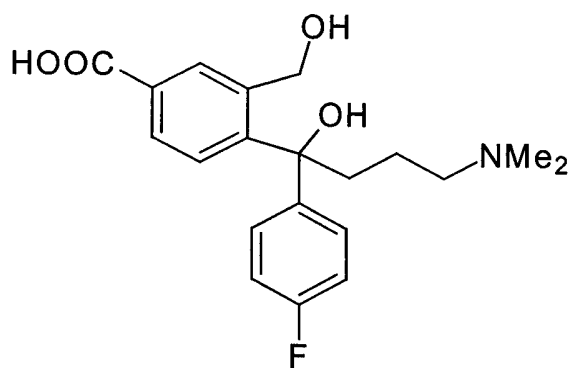
Настоящото изобретение се отнася до нов метод за получаване на циталопрам, притежаващ структурна формула I



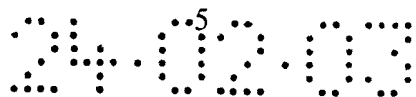
Formula I

включващ,

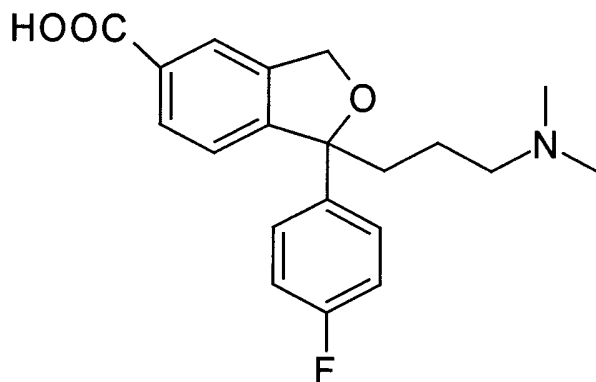
взаимодействие на 5-карбокситалид последователно с Гринярдов реагент на 4-хало-флуорофенил и Гринярдов реагент на 3-хало-N,N-диметилпропиламин, след което се осъществява циклизация на полученото съединение от формула XI



Formula XI



до съединението от формула IV



Formula IV

последвано от превръщане на съединението от формула IV в циталопрам.

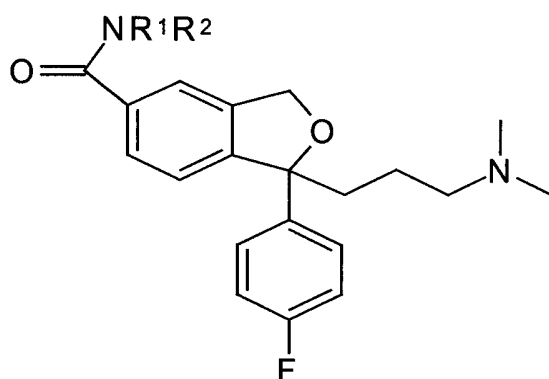
В частност, изобретението се отнася до метод, включващ:

- i. взаимодействие на съединението от формула IV с дехидратиращо средство и сулфонамид с формула H_2N-SO_2-R , където R е:
 - a) заместен по избор NH_2 , или C_{1-6} алкилокси,
 - b) арилокси или хетероарилокси, заместен по избор с халоген, C_{1-4} -алкил, циано, хидрокси, C_{1-4} -алкокси, трифлуорметил, нитро, amino, C_{1-4} -алкиламино, или ди- C_{1-4} -алкиламино, или
 - c) арил или хетероарил, заместен по избор с халоген, C_{1-4} -алкил, циано, хидрокси, C_{1-4} -алкокси, трифлуорметил, нитро, amino, C_{1-4} -алкиламино, или ди- C_{1-4} -алкиламино;

или

- ii. превръщане на съединението от формула IV до съответния амид от формула V

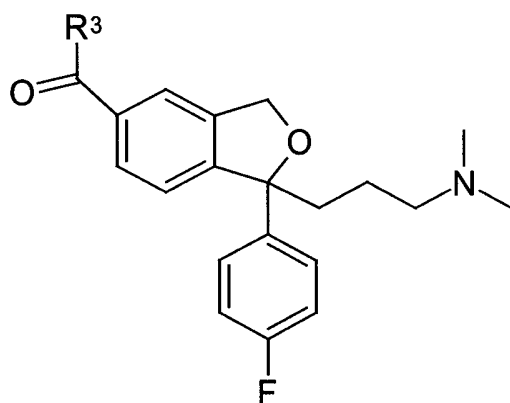
24.03.03



Formula V

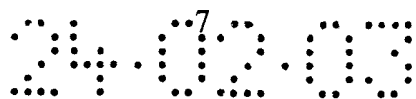
в който R^1 и R^2 са независимо водород, C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкил заместен с един или повече заместители от групата, включваща арил и хетероарил, хидрокси, C_{1-6} -алкокси, арилокси, хетероарилокси, арил- C_{1-6} -алкокси, или тризаместен ситил, където заместителите са независимо C_{1-6} -алкил, арил, хетероарил или арил- C_{1-6} -алкил, след което амидът от формула V взаимодейства с дехидратиращо средство, при което се получава циталопрам във вид на база или фармацевтично приемлива негова сол.

Конверсията на 5-карбоксии производното от формула IV в амид от формула V може да се осъществи през активирано киселинно производно от формула VI:



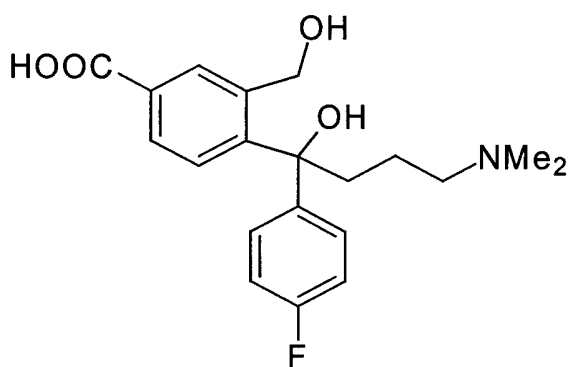
Formula VI

където R^3 е халоген, C_{1-6} -алкокси, арилокси, хетероарилокси, арил- C_{1-6} -алкокси, хетероарил- C_{1-6} -алкокси, алкилкарбонат, арилкарбонат,



алкилкарбамат, арилкарбамат, алкилтиокарбонат, арилтиокарбонат, алкилтиокарбамат, арилтиокарбамат, алкилацилокси, арилацилокси, хетероарилацилокси, заместен или незаместен арил, или заместен или незаместен хетероарил.

В друг аспект изобретението се отнася до метод за получаване на полупродуктите от формула IV, включващ взаимодействие на 5-карбоксифталид последователно с Гринярдов реагент на 4-хало-флуорофенил и Гринярдов реагент на 3-хало-N,N-диметил-пропиламин, след което се извършва циклизация на полученото съединение от формула XI

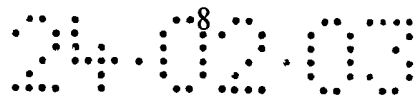


Formula XI

в съединението от формула IV.

Гринярдовият реагент на 4-халоген-флуорофенил е магнезиев халид, като например хлорид, бромид или йодид. За предпочитане е да се използва магнезиев бромид. Гринярдовият реагент на 3-халоген-N,N-диметилпропиламин е магнезиев халид, като например хлорид, бромид или йодид. За предпочитане е използването на магнезиев хлорид. За предпочитане е двете реакции да се осъществят последователно без изолиране на полупродуктите, получени от първата Гринярдова реакция.

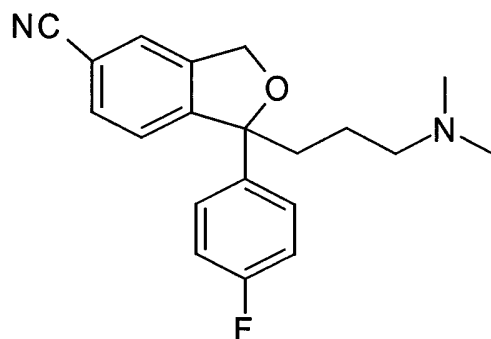
Циклизацията на съединението от формула XI се осъществява с киселина или през нестабилен естер с или без основа. Киселинната циклизация се осъществява чрез неорганична киселина, като например сярна или фосфорна киселина, или органична киселина като метилсулфонова, р-



толуенсулфонова или трифлуороцетна киселина. Циклизацията с основа се осъществява през нестабилен естер, като например метил сулфонил, p-толуен сулфонил, 10-камфор сулфонил, трифлуорацетил или трифлуорметил сулфонил естер с прибавяне на основа като триетил амин, диметиланилин, пиридин и др. Реакцията протича в инертен разтворител, за предпочитане при охлаждане, в частност при 0°C. За предпочитане е да се проведе на един етап, напр. с естерификация и едновременно прибавяне на основа.

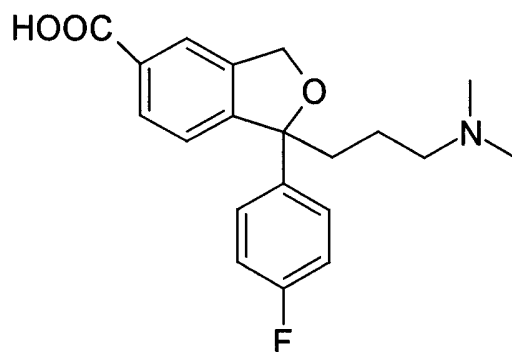
5-карбокситфалидът, който се използва като изходно съединение, може да се получи по методите описани в US Patent 3,607,884 или DE 2630927, напр. при взаимодействие на концентриран разтвор на терефталова киселина с формалдехид в течен SO₃ или чрез електрохимично хидрогениране на тримелитова киселина.

В още по-друг аспект, изобретението се отнася до метод за получаване на циталограм



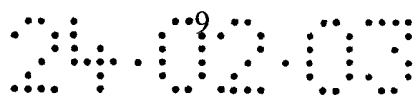
Formula I

включващ взаимодействието на съединението от формула IV



Formula IV

с дехидратиращо средство и сулфонамид с формула H₂N-SO₂-R, където R е



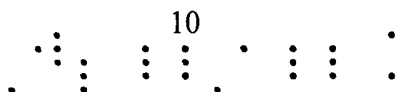
- a) заместен по избор NH_2 или C_{1-6} -алкокси,
- b) арилокси или хетероарилокси, заместен по избор с халоген, C_{1-4} -алкил, циано, хидрокси, C_{1-4} -алкокси, трифлуорметил, нитро, amino, C_{1-4} -алкиламино или ди- C_{1-4} -алкиламино или
- c) арил или хетероарил, заместен по избор с халоген, C_{1-4} -алкил, циано, хидрокси, C_{1-4} -алкокси, трифлуорметил, нитро, amino, C_{1-4} -алкиламино или ди- C_{1-4} -алкиламино.

В друг аспект изобретението се отнася до антидепресантни фармацевтични състави, включващи циталопрам като база или някоя подходяща негова сол, получена съгласно метода на настоящото изобретение.

В цялото описание и претенциите, терминът “дехидратиращо средство” се отнася до всяко подходящо дехидратиращо средство и специалистът в областта може лесно да определи подходящото средство. Примери за подходящи дехидратиращи средства са SOCl_2 , POCl_3 , PCl_5 , SOBr_2 , POBr_3 , PBr_5 , SOI_2 , POI_3 , PI_5 , P_4O_{10} , оксалилхлорид, карбонилдиимидазол и Вилсмайерови реагенти. За предпочитане са хлор-съдържащи средства, а най-предпочетени са SOCl_2 и POCl_3 . Вилсмайеровите реагенти се получават при смесване на N,N-диметилформаид (ДМФ) и дехидратиращо средство, примери за които са ДМФ/ SOCl_2 и ДМФ/ POCl_3 .

В цялото описание и претенциите C_{1-6} -алкил се отнася до разклонени или неразклонени алкилови групи с един до шест въглеродни атома, като метил, етил, 1-пропил, 2-пропил, 1-бутил, 2-бутил, 2-метил-2-пропил, 2,2-диметил-1-етил и 2-метил-1-пропил. Аналогично C_{1-4} -алкил се отнася до групи с един до четири въглеродни атома, а C_{1-6} алкокси, C_{1-4} алкокси и C_{1-4} алкиламин се отнасят до групи, където алкилната част е както беше дефинирано.

Халоген означава флуор, хлор, бром или йод.



В метод i) от изобретението един възможен, но неограничаващ механизъм на реакцията е този, в който 5-карбоксихидрокси съединението от формула IV взаимодейства с дехидратиращото средство, като се получава съответното активирано производно, който след това реагира със сулфонамида $\text{H}_2\text{N-SO}_2\text{-R}$ и по този начин образува циталопрам. По време на последната реакция са необходими каталитични количества киселина.

За предпочитане е сулфонамидът $\text{H}_2\text{N-SO}_2\text{-R}$, използван в метода да бъде сулфамид $\text{H}_2\text{N-SO}_2\text{-NH}_2$.

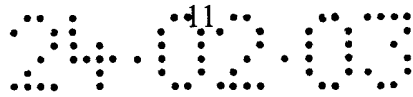
За предпочитане и заместеният по избор NH_2 , използван в метода да бъде *tert*-бутиламин.

Реакциите с дехидратиращо средство по метода на изобретението се провеждат или в чисто състояние или в подходящ разтворител като например сулфолан или ацетонитрил. Когато в реакцията на дехидратиране по метод ii) се използва разтворител, може да се наложи използването на каталитични количества *N,N*-диметилформаид.

В едно примерно изпълнение на изобретението, производството на съединението от формула IV и превръщането на съединението от формула IV в циталопрам се осъществява без изолиране на съединението от формула IV по така наречената едноетапна синтеза.

В друго примерно изпълнение на изобретението, съединението от формула IV е най-малко частично изолирано преди конверсията в циталопрам.

Съединението от формула I може да се използва като свободна база или като негова фармацевтично приемлива присъединителна с киселина сол. Като присъединителни с киселина соли могат да се използват соли получени с органични или неорганични киселини. Примери за органични соли са тези, получени с малеинова, фумарова, бензоена, аскорбинова, сукцинова, оксалова, бисметиленсалицилова, метилсулфонова, етилдисулфонова, етилдисулфонова, оцетна, пропионова, тартаратна, салицилова, лимонена,



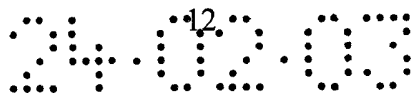
глюконова, млечна, ябълчна, бадемова, канелена, цитраконова, аспартакова, стеаринова, палмитинова, итаконова, маслена, р-аминобензоена, глутаминова, бензолсулфонова и теофилин оцетна киселини, както и 8-халотеофилини например 8-бромтеофилин. Примери за неорганични соли са тези със солна, бромоводородна, сярна, сулфамидна, фосфорна или азотна киселини.

Присъединителните с киселина соли на съединенията могат да се получат по методи, известни в областта. Базата реагира или с изчисленото количество от киселината във водоразтворим разтворител като ацетон или етанол, със следващо изолиране на солта чрез концентриране и охлаждане, или с киселина в излишък във водонеразтворим разтворител като диетилетер, етилацетат или дихлорметан със спонтанно отделяне на солта.

Фармацевтичните състави от изобретението могат да се приемат по който и да е подходящ начин и във всяка подходяща форма като например орална във форма на таблетки, капсули, прахове или сиропи или парентерално под формата на обикновени стерилни инжекционни разтвори.

Фармацевтичните състави на изобретението могат да се получат по конвенционалните методи, известни в областта. Например, таблетки могат да се получат чрез смесване на активните компоненти с обикновени пълнители и/или разредители с последващо пресоване на сместа на конвенционални машини за таблетирание. Примери за пълнители или разредители са: царевично нишесте, картофено нишесте, талк, магнезиев стеарат, желатин, лактоза, смоли и други подобни. Всеки друг пълнител или адитив за оцветяване, ароматизиране, консервация и т.н. може да се използва при условие, че е съвместим с активните компоненти.

Инжекционни разтвори могат да се получат чрез разтваряне на активните компоненти и възможни адитиви в част от разтворителя за инжектиране, за предпочитане стерилна вода, довеждане на разтвора до необходимата концентрация, стерилизация на разтвора и поставянето му в



подходящи ампули или стъкленици. Всеки подходящ адитив, обикновено използван в областта може да се прибави, като например тонизиращи средства, консерванти, антиоксиданти и др.

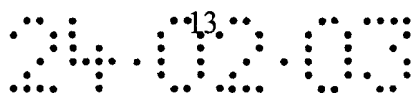
ПРИМЕРИ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Следните примери, които илюстрират изобретението, не трябва да се разглеждат като ограничаващи обхвата на изобретението.

Пример 1.

5-карбокси циталограм

Към суспензия/разтвор на 5-карбоксифталид (1.0 г, 5.7 ммол) в сух тетра хидрофуран ТХФ (20 мл) при непрекъснато разбъркване и в азотна атмосфера се прибавя N,N,N',N'-тетраметилендиамин (2.2 мл, 1.7г, 14 ммол). Разтвор на р-флуорофенилмагнезиев бромид (прибл. 0.5 М) и магнезиев бромид (прибл. 0.125 М) в ТХФ (прибл. 60 мл) се прибавя на капки до пълно изчерпване на 5-карбоксифталида. След това се прибавя на капки разтвор на 3-(N,N-диметиламино)пропилмагнезиев хлорид в ТХФ/хептан (прибл. 2М, около 15 мл) до пълно изчерпване на първия полупродукт. След това разтворът се изпарява до получаване на хрупкаво твърдо вещество. Твърдото вещество се обработва с наситен воден разтвор на амониев хлорид (2 мл) и вода (20 мл), а рН се коригира до рН 6 с воден разтвор на солна киселина (10М). Разтворът се промива с етер. HPLC анализът на водния слой показва наличие на диол със задоволителна чистота, за да се продължи. (>90% чистота, HPLC пик – UV 220 nm). рН се коригира до рН<-1 с воден разтвор на солна киселина (10 М) и разтворът се бърка в продължение на 2 часа. HPLC анализът показва наличие на 5-карбокси циталорам със задоволителна чистота за следваща употреба (>80% чистота, HPLC пик – UV 220 nm).



Пример 2

5-циано-1-(4-флуорофенил)-1-(3-диметиламинопропил)-1,3-дихидро-изобензофуран (циталопрам, свободна база)

5-карбокси-1-(4-флуорофенил)-1-(3-диметиламинопропил)-1,3-дихидро-изобензофуран (5 г, 0.015 мол) и сулфамид (1.65 г, 0.017 мол) се разтварят в сулфолан (15 мл). При стайна температура се прибавя тионилхлорид (2.25 г, 0.019 мол) и температурата на реакционната смес се повишава до 130°C за два часа. Остава се реакционната смес да се охлади до 75°C и се прибавя вода (20 мл). Поддържа се температура 75°C 15 минути, след което реакционната смес се охлажда до стайна температура. рН се коригира до рН 9 с амонячна вода и се прибавя n-хептан (75 мл). Температурата се повишава до 70°C и се отделя горещия слой n-хептан, от който при охлаждане се отделя посоченото съединение. Добив 3.77 г. Чистота (HPLC пик) >97%.

Пример 3

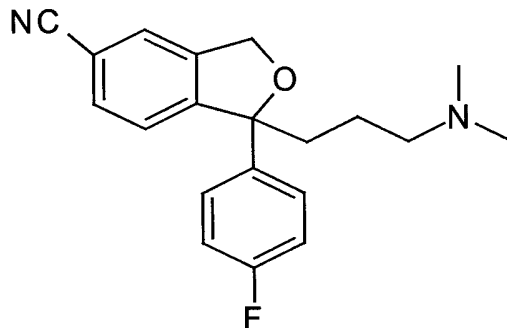
5-циано-1-(4-флуорофенил)-1-(3-диметиламинопропил)-1,3-дихидро-изобензофуран оксалат. (циталопрам, оксалат)

Към суспензия/разтвор на 5-карбоксифталид (57 ммол) и N,N,N',N'-тетраметилетилендиамин (144 ммол) в ТХФ (200 мл) при непрекъснато разбъркване се прибавя на капки разтвор на p-флуорофенилмагнезиев бромид (прибл. 0.5 М) и магнезиев бромид (прибл. 0.125 М) в ТХФ до пълно изчерпване на изходния фталид. Разтвор на 3-(N,N-диметиламино)пропилмагнезиев хлорид (прибл. 2М в ТХФ/хептан) се прибавя на капки до пълното изчерпване на предишния полупродукт. Метилсулфонил хлорид (228 ммол) се прибавя на капки над 5 минути по време на екзотермична реакция. След 30 минути се прибавя ДМФ (5 мл), а след това на капки се прибавя POCl₃ (228 ммол) над 10 минути в мека



екзотермична реакция и сместа се бърка в продължение на 2 часа. *t*-бутиламин (285 ммол) се прибавя на капки над 15 минути и сместа се бърка цяла нощ. На капки се прибавя ДМФ (5 мл), а след това POCl₃ (2.3мл) над 1 час. Сместа се бърка през нощта, след което кипи на обратен хладник 1 час. Сместа се охлажда в водна баня с лед и се прибавя вода (200 мл) на капки над един час по време на екзотермична реакция. Сместа се алкализира до pH >9 с амонячна вода (25% w/v). Прибавят се 100 мл толуен и сместа се филтрува. Утайката се промива с допълнителни количества толуен, а обединените филтрати се разделят като органичната фаза се събира. Органичната фаза се екстрахира двукратно с воден разтвор на H₂SO₄ (10% v/v). Обединените киселинни екстракти се алкализират до pH >9 с амонячна вода (25% w/v) и се екстрахират с толуен. Обединените слоеве толуен се сушат и изпаряват до получаването на циталопрам база във вид на тъмна маслоподобна течност. Оксалатната сол се получава като се използват стандартни процедури до получаване на циталопрам оксалат. Добив 9.2 г. Чистота (HPLC пик) > 90%.

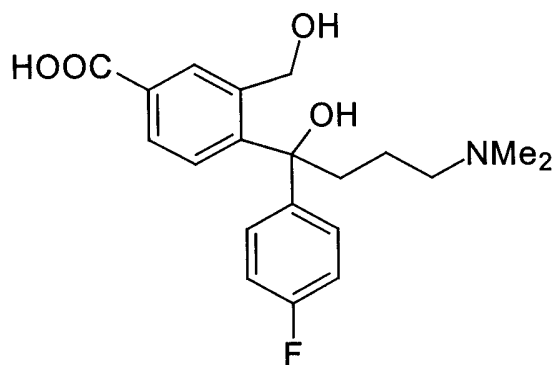
1. Метод за получаване на циталопрам



Formula I

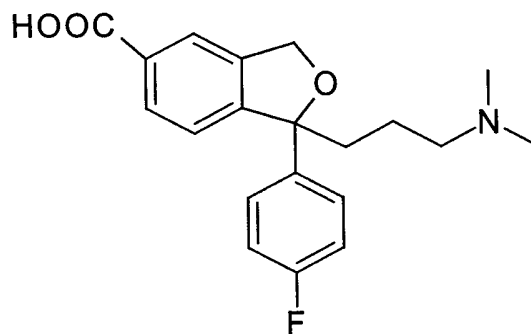
включващ

взаимодействие на 5-карбокситалид последователно с Гринярдов реагент на 4-хало-флуорофенил и Гринярдов реагент на 3-хало-N,N-диметилпропиламин, след което се извършва циклизация на полученото съединение от формула XI



Formula XI

до съединение от формула IV



Formula IV

след което се извършва конверсия на съединението от формула IV в циталопрам.

2. Метод съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че:

i) съединението от формула IV взаимодейства с дехидратиращо средство и сулфонамид с формула H_2N-SO_2-R , където R е

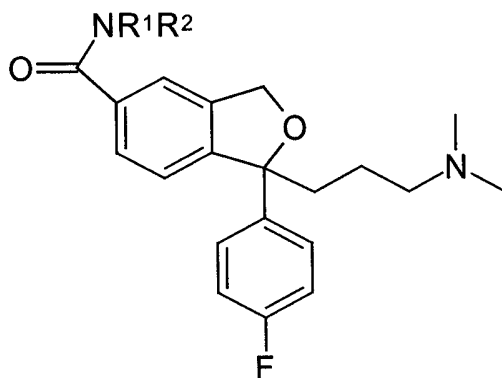
a) заместен по избор NH_2 или C_{1-6} алкокси,

b) арилокси или хетероарилокси, заместен по избор с халоген, C_{1-4} -алкил, циано, хидрокси, C_{1-4} -алкокси, трифлуорметил, нитро, amino, C_{1-4} -алкиламино или ди- C_{1-4} -алкиламино или

c) арил или хетероарил, заместен по избор с халоген, C_{1-4} -алкил, циано, хидрокси, C_{1-4} -алкокси, трифлуорметил, нитро, amino, C_{1-4} -алкиламино или ди- C_{1-4} -алкиламино;

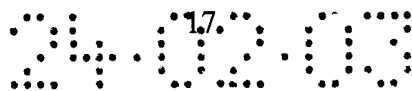
или

ii) съединението от формула IV се конвертира до съответния амид от формула V



Formula V

в който R^1 и R^2 са независимо водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил заместен с един или повече заместители избрани от групата, включваща арил, и хетероарил, хидрокси, C_{1-6} -алкокси, арилокси, хетероарилокси, арил- C_{1-6} -алкокси, или тризаместен ситил, където заместителите са независимо C_{1-6} -алкил, арил, хетероарил или арил- C_{1-6} -алкил, след което амидът от формула V взаимодейства с дехидратиращо средство като по този начин се получава циталограм във вид на база или фармацевтично приемлива негова сол.



3. Метод съгласно претенция 2, характеризиращ се с това, че съединението от формула IV взаимодейства с SOCl_2 и сулфамид.

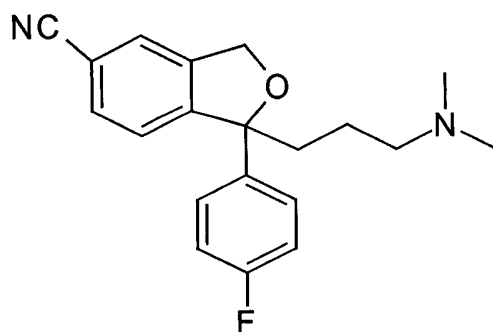
4. Метод съгласно претенция 3, характеризиращ се с това, че взаимодействието се осъществява в сулфолан.

5. Метод съгласно претенция 2, характеризиращ се с това, че съединението от формула IV взаимодейства с POCl_3 и *tert*-бутиламин.

6. Метод съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че производството на съединението от формула IV и конверсията на съединението от формула IV се осъществява без изолирането на съединението от формула IV.

7. Метод от претенция 1, характеризиращ се с това, че съединението от формула IV е най-малко частично изолирано преди конверсията до циталопрам.

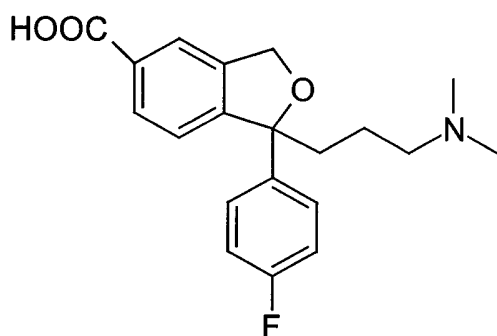
8. Метод за получаване на циталопрам



Formula I

включващ взаимодействие на съединението от формула IV

24.03.03



Formula IV

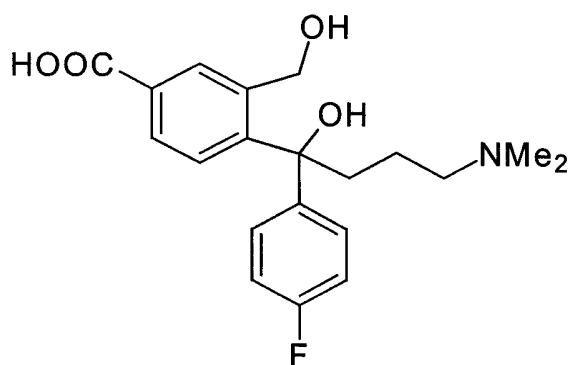
с дехидратиращо средство и сулфонамида от формула H_2N-SO_2-R , където R е

a) заместен по избор NH_2 или C_{1-6} алкилокси,

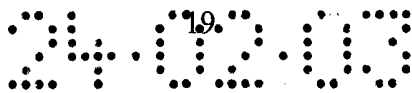
b) арилокси или хетероарилокси, заместени по избор с халоген, C_{1-4} -алкил, циано, хидрокси, C_{1-4} -алкокси, трифлуорметил, нитро, amino, C_{1-4} -алкиламино или ди- C_{1-4} -алкиламино, или

c) арил или хетероарил, заместени по избор с халоген, C_{1-4} -алкил, циано, хидрокси, C_{1-4} -алкокси, трифлуорметил, нитро, amino, C_{1-4} -алкиламино или ди- C_{1-4} -алкиламино.

9. Метод за получаване на съединението от формула IV, характеризиращ се с това, че съединението от формула IV се получава чрез взаимодействие на 5-карбоксифталид последователно с Гринярдов реагент на 4-хало-флуорофенил и Гринярдов реагент на 3-хало-N,N-диметилпропиламин, след което се извършва циклизация на полученото съединение от формула XI



Formula XI



10. Циталопрам във вид на база или всяка подходяща негова сол, произведена по методите съгласно която и да е от претенции 1-8.

11. Фармацевтичен състав, включващ циталопрам във вид на база или всяка подходяща негова сол, съгласно претенция 10.